

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE Buteu international

PCT

Charles of the contract of the	DE BREVEIS (PCI)	WO 00/58346	***
	TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE I	(11) Numéro de publication internationale:	
	PRAVANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVEIS (PCI)	Cast Classification internationale des brevets 7: (11) Numéro de publication internationale: WO 00/58346	1) CHESCHICA I

(c) Classification Internationale des brevets 7 :		(11) Numéro de publication internationale:	WO 00/58340
C07K 5/06	A1	A1 (43) Date de publication internalionale: 5 octobre 2000 (05.10.00)	octobre 2000 (05.10.00
		BB. BB. BT. AT ATT AT BA. BB. BG	AII. AZ. BA. BB. BG

PCT/FR00/00696 (81) 21 mars 2000 (21.03.00) (21) Numéro de la demande internationale: (22) Date de dépôt international:

(81) Bats designés: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GG, H, GM, HR, HU, DE, IL, M, IS, PR, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MM, MW, MN, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TP, TM, TR, TT, ZU, UG, UG, VW, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet curasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM), brevet curasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM), brevet curasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM), brevet curasien (AM, RE, CH, CY, DE, DK, ES, FT, RR, GB, GR, ER, TT, LU, MC, NL, PT, SB), brevet OAPI (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GM, CM, MR, MR, NR, NR, TR, TD, TG). :; 8 Œ sauf U. (30) Données relatives à la priorité: 99/03933

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés SANOFIL-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, France, F-73013 Paris (FR).

Avec rapport de recherche internationale.

Publiće

(72) Inventeurs: et (1/3 seulement): ALCOUFFR, Chantal (75) Inventeurs/Déposants (1/4 Seulement): Anadien, F-214 O'Clamart (FR), BELLAVERGUE, Parier (FR); 33, ne Orevert, (FR), BELLAC, Geneviber [FRJFR]; 154, F-2507 Paris (FR), DELLAC, Geneviber [FRJFR]; 154, pare (109FR]; 4, ne de Chálillor, F-75014 Paris (FR), pher (109FR]; 4, ne de Chálillor, F-75014 Paris (FR), NARTIN, Valdrie [FRFR]; 3, Promenade du Pare, F-94800 VINGIBI (FR); 13, Promenade du Pare, F-94800 Nacholor, F-92430 Bourg La Reine (FR), MCCORT, Gary [FR/FR]; 5, ne Dupont des Loges, F-75007 Paris (FR).

Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (74) Mandataire:

(\$4) TIPE: DERIVES DE M-SULFONYL-DIPEPTIDES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE (\$4) Title: M-SULFONYL-DIPEPTIDE DERIVATIVES, PRODUCTION AND USE THEREOF IN THERAPY

(57) Abstract

The present invention relates to compounds of general formula (I) wherein R₁ represents a (Ci-C₂) alkyl group which can be substituted or a cycloalkylatkyl group or a (Ci+L₁)-X-R₂ group, R₂ represents a (Ci-C₂) alkyl group which can be substituted or a cycloalkylatkyl group or a piencyl. Yeargot C 2-phenylethyl group which can be substituted on the phenyl group or a cachocylic to Actacrocylic group. Y is represented by the two tautomeric forms of formula (II) wherein R₄ represents a substituted on the substituted on the substituted on the substituted on the substituted of the group or a cycloalkylatkyl group or a cycloalkylatkyl group or a benryl group which can be substituted. The invention also relates to methods for the production and use thereof in therapy.

(57) Abrégé

La présente invention a pour objet des composés de formule générale (1) dans laquelle. R₁ représente soit un groupe (C1–C3) alkyle pouvant être substitué, soit un groupe cycloaikyle ou cycloaikylalkyle, soit un groupe cycloaikyle nouvant alkyle pouvant dere substitué, soit un groupe cycloaikylalkyle, pouvant alkyle pouvant dere substitué, soit un groupe cycloaikylale ou cycloaikylalkyle, soit un groupe pérhéryle soit un groupe carbocyclique, V est représente par les deux formes tatomhères de terminantes ad soit un groupe (C1–C3,alkyle, soit un groupe méthyle, et que carbocyclique, V est représente soit un stonne d'hydrogène, soit un groupe méthyle, et Q représente un groupe R4-S0>, où Ry représente soit un groupe (c1–C3,alkyle, soit un groupe cycloaikylalkyle, soit un groupe benzyle, pouvant être aubstitué. Procédés de préparation et application en thérapeutique.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Eats parties su PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

Stoweise Stoweise Stoweise Store put Total
2
Licachbo Licarabour Licarabour Licarabour Licarabour Licarabour Licarabour Republique de Moldona Mandagarae de Machagarae de Machagarae Maritarie
LT TT TT NW WWW WWW WW WW WW WW WW WW WW WW WW W
ES Esqupe FR Frinade FR Galon GA Galon GB Royamer-Uni GB Royamer-Uni GB Goorge GII Ohan GN Galoce GR Ghee HI Interple HI Inter
Albanie Auriche Auriche Australie Australigian Australigian Australigian Bushade Bushade Bushade Bushade Bushade Bushade Bushade Constrain Constra
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

PCT/FR00/00696

APPLICATION EN THERAPEUTIOUE DERIVES DE N-SULFONYL-DIPEPTIDES. LEUR PREPARATION ET LEUR

N-sulfonyl-dipeptides, leur préparation et leur application en thérapeutique. La présente invention a pour objet des dérivés

générale (I) Les composés de l'invention répondent à la formule

15 dans laquelle,

R, représente

un groupe hydroxy ou un groupe trifluorométhyle, soit un groupe (C_1-C_7) alkyle pouvant être substitué par

cycloalkylalkyle, soit un groupe cycloalkyle ou un groupe

20

atome de soufre ou d'oxygène, (C_1-C_3) alkyle, n est égal à 1, 2 ou 3 et x représente un soit un groupe $-(CH_2)_n-X-R_3$ où R_3 représente un groupe

R₂ représente

25

groupe trifluorométhyle, un groupe amino, un groupe -COOH, un groupe hydroxyle ou un soit un groupe (C₁-C₇)alkyle pouvant être substitué par

cycloalkylalkyle, soit un groupe cycloalkyle ou un groupe

trifluorométhyle, un groupe amino ou un groupe substituants suivants : un atome d'halogène, un groupe pouvant être substitué sur le groupe phényle par l'un des soit un groupe phényle, benzyle ou 2-phényléthyle,

35

 (C_1-C_4) alcoxy,

hétérocyclique, soit un groupe carbocyclique ou un groupe

WO 00/58346

PCT/FR00/00696

Y est représenté par les deux formes tautomères de formule

10

soit un groupe NH2, soit un groupe OH, soit un atome d'hydrogène A représente

15

20 soit un groupe méthyle, soit un atome d'hydrogène, R, représente soit un groupe (C_1-C_6) alcoxycarbonyle, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle,

et Q représente un groupe R5-SO2où R₅ représente

25 groupe phényle par un groupe méthoxy, soit un groupe B-(CH $_2$) $_p$ -SO $_2$ -, où B peut être une groupe soit un groupe benzyle, pouvant être substitué sur le soit un groupe cycloalkylalkyle, soit un groupe (C_1-C_8) alkyle,

30 -COOH on -CF3 et p peut varier de 1 à 3.

ont les significations suivantes : Dans le cadre de la présente invention les termes ci-après

- 35 - un groupe alkyle est une chaîne hydrocarbonée, saturée, linéaire ou ramifiée,
- saturée cyclique comprenant 3 à 7 atomes de carbone, un groupe cycloalkyle est une chaîne hydrocarbonée
- un groupe cycloalkylalkyle est un groupe cycloalkyle lié

PCT/FR00/00696

WO 00/58346

atomes de carbone,

comportant deux cycles, aromatiques ou non, choisi parmi - un groupe carbocyclique est une chaîne hydrocarbonée

les groupes naphtyle, 2-naphtylméthyle, 2-indanyle, 1-benzocyclobutanylméthyl,

hétéroatomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, ces cycles - un groupe hétérocyclique est une chaîne hydrocarbonée comportant un ou deux cycles, comprenant 1 ou deux

3-ylméthyle, benzofuran-2 ou 3-ylméthyle, benzothiophén-2 2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-2-ylméthyle, indol-2 ou étant aromatiques ou non, choisi parmi le groupe ou 3-ylméthyle, benzisoxasol-3-ylméthyle, 10

indazol-3-ylméthyle, thiazol-4 ou 5-ylméthyle, oxazol-4 ou 5-ylméthyle, 2,3 ou 4-pyridylméthyle, pyrimidin-2,4 ou 3-isoquinolinylméthyle, 3,4 ou 5-isothiazolylméthyle, 4-imidazolylméthyle ainsi que toutes leurs formes 5-ylméthyle, 2-pyrídazinylméthyle, 1 ou 15

isomériques.

énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges, Y exister sous forme d'énantiomères ou diastéréoisomères. Ces compris les mélanges racémiques font partie de l'invention. Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou plusieurs carbones asymétriques. Ils peuvent donc 25 2

d'halogènes sont préférentiellement le chlore et le fluor. Dans le cadre de la présente invention, les atomes

- acides pharmaceutiquement acceptables, qui font également Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des partie de l'invention. 30
- carbone qui porte R, est de configuration absolue (S), et le carbone qui porte R_2 est de configuration absolue (R) . schémas qui vont suivre en partant de composés de départ Les composés préférés selon l'invention sont tels que le Ces composés préférés peuvent être préparés selon les 35

WO 00/58346

chiraux.

employées de façon habituelle par l'homme de l'art (Fridkin synthétisés utilisant de nombreuses approches synthétiques Les composés de formule (I) peuvent être aisément

- Berlin(1984) ; Jones, "Amino acid and peptide synthesis", Kent, Ann. Rev. Biochem., 51, 957-990(1988) ; Bodansky, et Patchornik, Ann. Rev. Biochem., 43, 419-443(1974) ; "The practice of peptide synthesis", Springer-Verlag, Oxford University Press, Oxford(1997)).
- composés de l'invention emploient typiquement la méthode à la N' - (3-diméthylaminopropyl) - N-éthylcarbodiimide (N' - (3-Les couplages peptidiques utilisés pour préparer les diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide) / 10
 - 1-hydroxybenzotriazole ou au {O-(7-azabenzotriazol-1-yl)comprennent 1'utilisation d'un chlorure d'acide, azide, 1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate (HATU). D'autres méthodes pour former les liaisons amides anhydride mixte ou ester activé. 15
- réactions secondaires lors des couplages. Des exemples de Les groupements fonctionnels des dérivés d'acides aminés groupements protecteurs orthogonaux afin d'empêcher des tels groupements protecteurs et leur utilisation sont utilisés peuvent par exemple être bloqués par des 20
- Organic Synthesis", 2è édition, Wiley-Interscience(1991), University Press(1997) et dans "The Peptides", Gross et dans Jones "Amino acide and Peptide Synthesis", Oxford décrits par exemple dans Greene, "Protecting Groups in Meienhofer, vol 3, Academic Press(1981). 25
- Typiquement, les synthèses sont réalisées en phase liquide mais la synthèse en phase solide du type Merrifield peut être également employée. 30

PCT/FR00/00696

Selon l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) par des procédés illustrés pas les schémas 1, 2 et 3.

protecteur GP_1 , où GP_1 représente, par exemple, un acide carboxylique est protégée par un groupement ci-dessus avec un acide aminé de formule (III), dans de formule Q-Cl, dans laquelle Q est tel que défini laquelle R, est tel que défini ci-dessus et la fonction Selon le schéma 1, on fait réagir un chlorure de sulfonyle

35

WO 00/58346

PCT/FR00/00696

٠.٠

d'un ester méthylique ou éthylique, ou par l'acide trifluoroacétique ou chlorhydrique anhydre dans le lithium, dans un mélange tétrahydrofurane/eau, dans les cas comprise entre 0 et 60°C. On déprotège le composé de formule (IV) obtenu, par exemple par l'hydroxyde de dichlorométhane ou la diméthylformamide, à une température la N-méthylmorpholine, dans un solvant aprotique tel que le présence d'une base organique telle que la triéthylamine ou groupement méthyle, éthyle, tert-butyle ou benzyle, en

5 10 agent de couplage peptidique tel que la N'-(3dichlorométhane dans le cas d'un ester tert-butylique, à de formule (V) avec un acide aminé de formule (VI), dans laquelle $R_{
m l}$ est tel que défini ci-dessus, en présence d'un l'acide carboxylique de formule (V). On condense le dérivé une température comprise entre 0 et 25°C, pour obtenir

20 présence d'une base organique telle que la triéthylamine, dans un solvant aprotique tel que le $\it N,N-dissopropyl-N-éthylamine, \it N-méthylmorpholine ou la$ 1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate (HATU), en diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide) / 1-hydroxybenzotriazole on le [O-(7-azobenzotriazol-1-y1)-

diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide (N'-(3-

30 25 que défini ci-dessus et Z représente un groupement avec un composé de formule (II), dans laquelle $R_{\rm t}$ est tel déprotège le composé dipeptidique de formule (VII) ainsi on condense ensuite l'acide carboxylique de formule (VIII) obtenu dans les conditions décrites auparavant pour GP_1 et deux, à une température comprise entre 0 et 25°C. On dichlorométhane ou la diméthylformamide ou un mélange des

35 d'acétonitrile dans de l'acide hydrochlorique aqueux N/1000 dans un solvant polaire tel que le méthanol ou l'éthanol purifier, par exemple par HPLC sur phase inverse, en pour obtenir un composé de formule (I), que l'on peut protecteur tel qu'un groupe benzyloxycarbonyle, en présence éluant, par exemple avec un gradient de 0 à 100% présence de palladium sur charbon et d'acide chlorhydrique préparation des composés de formule (VII). Le composé de d'un agent de couplage tel que ceux décrits pour la formule (IX) ainsi obtenu est alors hydrogénolysé en

Selon l'invention, les composés de formule (I) peuvent être également synthétisés selon le schéma 2.

10

12

20 On condense un acide aminé de formule (X) , dans laquelle la tert-butyloxycarbonyle, avec un acide aminé de formule (VI) orthogonal GP_2 , où GP_2 représente, par exemple, un groupe fonction amine est protégée par un groupement protecteur dont la fonction acide carboxylique est protégée par un

groupement protecteur orthogonal GP_1 , où GP_1 représente, par éthylcarbodiimide, HATU ou autre, et d'une base organique agent de couplage tel que 1'N'-(3-diméthylaminopropyl)-Nexemple, un groupe méthyle ou éthyle, en présence d'un 25

température comprise entre 0 et 25°C. On obtient un dérivé diméthylformamide ou dans un mélange des deux, à une N-méthylmorpholine ou triéthylamine, dans un solvant dipeptidique doublement protégé de formule (XI). On aprotique tel que le dichlorométhane ou la telle que la N, N-diisopropyl-N-éthylamine, 30

acétate d'éthyle et à une température comprise entre 0 et quand GP, représente un groupement tert-butyloxycarbonyle, déprotège la fonction amine du dérivé (XI), par exemple, à l'aide de l'acide trifluoroacétique ou chlorhydrique anhydre dans un solvant tel que le dichlorométhane ou

35

ίχ

(XVII)

WO 00/58346

PCT/FR00/00696

ce composé de formule (XII) par un chlorure de sulfonyle de l'on traite comme décrit dans le schéma 1 pour obtenir un $25^{\circ}C$, pour fournir un composé de formule (XII). On traite 50°C, pour obtenir une sulfonamide de formule (VII), que solvant aprotique, à une température comprise entre 0 et formule Q-Cl en présence d'une base organique dans un ഹ

composé de formule (I).

TOTAL BANK THE

est protégée par un groupement protecteur orthogonal GP2, acide aminé de formule (X), dans laquelle la fonction amine également synthétisés selon le schéma 3. On fait réagir un Selon l'invention, les composés de formule (I) peuvent être

ഗ organique dans un solvant aprotique tel que le couplage tel que décrit précédemment et d'une base tel que défini pour le schéma l en présence d'un agent de où ${\sf GP_2}$ représente par exemple un groupement tert-butyloxycarbonyle, avec un composé de formule (II),

10 dichlorométhane ou la diméthylformamide ou un mélange des l'acide trifluoroacétique ou chlorhydrique anhydre, lorsque niveau de son extrémité $\mathit{N} ext{-terminale}$ par traitement à déprotège le composé de formule (XIII) ainsi obtenu au deux à une température comprise entre 0 et 25°C. On

10

20 15 forme un composé de structure (XVI) dont on déprotège GP2 représente un groupement tert-butyloxycarbonyle, pour de couplage dans les conditions décrites auparavant. On formule (XV) convenablement protégé, en présence d'un agent composé de structure (XIV) avec un dérivé d'acide aminé de fournir un composé de structure (XIV). On condense le

sulfonyle de formule Q-Cl en présence d'une base organique l'extrémité N-terminale dans les conditions décrites pour de formule (XVII) ainsi obtenu avec un chlorure de les composés de formule (XVII). On fait réagir le composé

25 pour obtenir une sulfonamide de structure (IX). Finalement, de formule (I), par hydrogénolyse comme déjà décrit plus les composés de structure (IX) sont transformés en composés

groupe OH ou $\{C_1\text{-}C_6\}$ alcoxycarbonyle, peuvent être préparés Selon l'invention, les composés de formule (I) où A est un selon le schéma suivant :

35

WO 00/58346

10

Schéma

PCT/FR00/00696

20 préférence l'éthanol, à température ordinaire, en présence d'une base organique telle que la triéthylamine. On obtient avec le chlorhydrate d'hydroxylamine dans un alcool de Selon le schéma, on fait réagir un composé de formule (IX)

un composé de formule (I) dans laquelle A est un groupe OH.

25 que la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine, la diisopropyléthylamine ou la triéthylamine à une température le tétrahydrofuranne en présence d'une base organique telle (C_1-C_6) alkyle dans un solvant tel que le dichlorométhane ou représente un atome d'hydrogène avec un chloroformiate de Lorsque l'on fait réagir un composé de formule (I) où ${\tt A}$

30 (I) où A représente un groupe (C_1-C_6) alcoxycarbonyle. comprise entre 0 et 30°C, on obtient un composé de formule

35 des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de décrits dans la littérature et peuvent être préparés selon Les composés de départ sont disponibles dans le commerce ou

l'homme du métier. Ainsi le dichlorhydrate de phénylméthyle est préparé selon une modification du brevet [[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl]carbamate de

11

limiter. Les microanalyses et les spectres RMN, de masse et Les numéros indiqués entre parenthèse dans les titres des Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans la IR confirment la structure des composés obtenus.

exemples correspondent à ceux de la lère colonne du tableau

donné plus loin.

Exemple 1 : (composé N°8)

Chlorhydrate d' $(\alpha-R)-N^-[(1S)-1-[[[[4-(aminoiminométhyl)]])]$ $phényl] \texttt{méthyl} \texttt{lamino} \texttt{carbonyl} \texttt{pentyl} \texttt{-} \alpha \texttt{-} \{ \texttt{[(phénylméthyl)]} \texttt{-} \alpha \texttt{-} \texttt{-}$ sulfonyl]amino]-1H-indole-3-propanamide. ដ

 $(\alpha-R)-\alpha-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-lH-indole-3$ propanoate de méthyle. 1.1.

15

ajoute goutte à goutte une solution de 1,15 g (6,03 mmoles) N-méthylmorpholine dans 20 ml de dichlorométhane à 5°C, on A un mélange de 1,09 g (5,0 mmoles) de l'ester méthylique de (R)-tryptophane et 1,30 ml (11,80 mmoles) de

- On reprend le résidu dans 200 ml d'acétate d'éthyle et lave la solution successivement à l'acide citrique aqueux 1M (2 dichlorométhane. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 15 heures puis évaporé à sec. de chlorure de α -toluène sulfonyle dans 10 ml de 20
 - x 50 ml), bicarbonate de sodium aqueux saturé (2 x 50 ml) puis chlorure de sodium aqueux saturé. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. 25
 - On obtient 1,78 g du produit sous forme d'huile. Rendement : 96 % 30
- 1.2. Acide $(\alpha-R)-\alpha-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1H-$

indole-3-propanoïque.

de tétrahydrofurane, on ajoute une solution de 0,30 g (7,09 amino]-1H-indole-3-propanoate de méthyle dissout dans 14 ml mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté dans 7 ml d'eau. A 1,78 g (4,78 mmoles) de (α -R)- α -[[(phénylméthyl)sulfonyl] Le mélange réactionnel est agité à température ambiante 35

WO 00/58346

THE PERSON

THE REAL PROPERTY.

PCT/FR00/00696

chlorhydrique 1N et extrait le produit à l'acétate d'éthyle pendant 3 heures, puis le solvant organique est évaporé. On (2 x 75 ml). On sèche les phases organiques sur sulfate de acidifie la solution aqueuse à pH 2 avec de l'acide

sodium, filtre puis évapore le solvant sous pression 'n

On obtient 1,68 g d'une huile jaune orangée. Rendement : 98 %

réduite.

[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino] (2S)-2-[[(2R)-3-(1H-Indol-3-yl)-1-oxo-2-1.3. 10

hexanoate de méthyle.

- A un mélange agité de 0,500 g (1,40 mmoles) d'acide (lpha-R)- $\alpha - \left[\; \left\{ \; (ph\acute{e}nylm\acute{e}thyl) \; sulfonyl \right\} a mino \right\} - 1.\text{H-indole-3-propanoique} \;$ aminohexanoate d'éthyle dans 20 ml de dichlorométhane et 0,266 g (1,46 mmoles) de chlorhydrate de (S)-2-1-hydroxybenzotriazole, 0,73 ml (4,2 mmoles) de 20° C, on ajoute 0,207 g (1,53 mmoles) de 15
- poursuit l'agitation à cette température pendant 16 heures. On concentre le milieu réactionnel et évapore le solvant N,N-diisopropyl-N-éthylamine et 0,294 g (1,53 mmoles de sous pression réduite. On reprend le résidu par 200 ml N' - (3-dim'ethylaminopropyl) - N-'ethylcarbodiim'ide et on 20
- sodium aqueux saturé (2 x 50 ml) puis au chlorure de sodium sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. aqueux saturé. On sèche la phase organique sur sulphate de l'acide citrique aqueux lM (2 x 50 ml), au bicarbonate de d'acétate d'éthyle. On lave la solution successivement à 25
 - silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de (2:98). 30

On obtient 0,567 g de produit sous forme de mousse. Rendement: 83 %.

Acide (2S)-2-[[(2R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-0xo-2-[{ (phénylméthyl) sulfonyl} amino]propyl} amino} hexanoïque. 35

propyl]amino] hexanoate de méthyle et de 0,105 g mélange de 0,567 g (1,17 mmoles) de (2S)-2-[[(2R)-3-(1H-1)]]indol-3-yl)-1-oxo-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino] On agite à température ambiante pendant deux heures un

essoré et rincé à l'eau puis séché sous vide. pH2 avec de l'acide chlorhydrique IN. Le précipité est d'une solution de tétrahydrofuranne/eau (2:1). On évapore le solvant organique et on acidifie la solution aqueuse à (2,5 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté dans 10 ml

On obtient 0,460 g d'une poudre blanche. Rendement : 84 %.

Point de fusion : 193°C

<u>1</u>5 [{4-[{[(2S)-2-[(2R)-3-(1H-Indo1-3-y1)-1-oxo-2phénylméthyle. oxohexyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de [[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]-1-

20 à température ambiante, on introduit 0,150 g (1,11 mmoles) 3-(1H-Indol-3-yl)-1-oxo-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino] carbamate de phénylméthyle dans 15 ml de diméthylformamide dichlorhydrate de [[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl] propyl]amino] hexanoïque et de 0,356 g (1,0 mmole) de A un mélange de 0,450 g (0,95 mole) d'acide (2S)-2-[[(2R)-

25 de 1-hydroxybenzotriazole, 0,53 ml (3,04 mmoles) de concentre le milieu réactionnel. On reprend le résidu avec l'agitation à cette température pendant la nuit puis on N' - (3-dim'ethylaminopropyl) - N-'ethylcarbodiimide. On poursuit N,N-diisopropyl-N-éthylamine puis 0,21 g (1,09 mmoles) de

ω Ç solvant sous pression réduite. 150 ml de dichlorométhane et lave la solution phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le bicarbonate de sodium en solution aqueuse saturée, puis au successivement à l'acide citrique aqueux 1M (2 x 25 ml), au chlorure de sodium en solution aqueuse saturée. On sèche la

Point de fusion : 212-214°C On obtient 0,500 g d'un solide blanc cassé

Rendement : 71 %

WO 00/58346

PCT/FR00/00696

1.6. Chlorhydrate d' $(\alpha-R)-N-[(1S)-1-[[[[4$ pentyl]- α - [[($ph\acute{e}nylm\acute{e}thyl$)sulfonyl]amino]-1H-indole-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]

de [[4-[[[(2S)-2-[[(2R)-3-(1H-Indo1-3-y1)-1-oxo-2amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle [[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]-1-oxohexyl] On hydrogène à 40 psi pendant 3 heures 0,50 g (0,68 mmoles)

15 10 dans 80 ml de méthanol en présence de 0,38 g de palladium C-18 en éluant avec un gradient d'acétonitrile de 20 à 80 % sur papier de verre et concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le produit brut par HPLC phase inverse sur charbon à 10 %. On filtre ensuite le milieu réactionnel

Point de fusion : 125°C obtient 0,150 g du composé attendu. Après lyophilisation des fractions contenant le produit, on en 150 minutes, dans l'acide chlorhydrique aqueux N/1000.

 $[\alpha]_p = +10^{\circ} (c = 0,2 ; méthanol)$

HPIC : temps de rétention : 16,3 min C18 (20 % à 50 % d'acétonitrile en 20 minutes dans de l'eau à 0,1% d'acide Rendement : 35% trifluoroacétique)

25 Exemple 2 : (composé N°2)

3,3-diméthyl-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl] amino]butanamide phényl]méthyl]amino]carbonyl]-3-(méthylthio)propyl]-Chlorhydrate de (2R)-N-[(1S)-1-[[[[4-(aminoiminométhyl)]]]]

30 (2R)-3,3-diméthyl-2-[{(phénylméthyl)sulfonyl]amino] butanoate de 1,1-diméthyléthyle

35 dans 10 ml de dichlorométhane. On agite à température 2,60 g (13,64 mmoles) de chlorure de lpha-toluène sulfonyle A une solution refroidie à 0°C de 2,00 g (10,07 mmoles) de ambiante pendant 17 heures puis on dilue le milieu dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte une solution de (27,29 mmoles) de N-méthylmorpholine dans 40 ml de (R)-2-amino-3,3-diméthylbutyrate de tert-butyle et 3,0 ml

WO 00/58346

PCT/FR00/00696

de sodium, puis une solution aqueuse saturée en chlorure de citrique à 1M, une solution aqueuse saturée en bicarbonate sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, solution successivement avec une solution aqueuse d'acide réactionnel dans 200 ml de dichlorométhane. On lave la

- purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométane (2:98). filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On On obtient 2,04 g d'une huile épaisse incolore. S
 - Rendement : 56 % 2
- Acide (2R)-3,3-diméthyl-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl] amino]butanoïque. 2.2.
- On ajoute goutte à goutte 15,0 ml d'acide trifluoroacétique à une solution refroidie de 0°C de 2,04 g (5,99 mmoles) de amino]butanoate de 1,1-diméthyléthyle dans 40 ml (2R) -3, 3-diméthyl-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl] 15
 - 75 ml). On acidifie les phases aqueuses à pH 1-2 avec de l'acide chlorhydrique 6N et on extrait plusieurs fois à 250 ml d'éther diéthylique et lave la solution avec une température ambiante pendant 6 heures puis le concentre sous pression réduite. On reprend le résidu obtenu dans solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium $(3\ x$ dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à 25 20
- sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 1,45 g de produit sous forme d'huile incolore. 1'éther. On sèche les phases organiques sur sulfate de Rendement : 85 %
- sulfonyl]amino]butyl]amino]-4-(méthylthio)butanoate (2S)-2-[[(2R)-3,3-diméthyl-l-oxo-2-[[(phénylméthyl) de méthyle. 2.3.
- 0,81 g (4,06 mmoles) de chlorhydrate de l'ester méthylique diméthyl-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]butanoíque et de dichlorométhane refroidi à 5°C, on ajoute 0,57 g (4,22 A un mélange de 1,10 g (3,85 mmoles) d'acide (2R)-3,3de la (L)-methionine, ester méthylique dans 20 ml de 35

WO 00/58346

PCT/FR00/00696

de N,N-diisopropyl-N-éthylamine, puis 0,82 g (4,43 mmoles de N' - (3-diméthylaminopropyl) - N-éthylcarbodiimide puis on mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole, 2,00 ml (11,48 mmoles) agite à température ambiante pendant 16 heures. On

- reprend le résidu par 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave la solution successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique 1M (3 x 50 ml), une solution aqueuse saturée en concentre le milieu réactionnel sous pression réduite et bicarbonate de sodium $(3 \times 50 \text{ ml})$ et enfin une solution
- phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le aqueuse saturée en chlorure de sodium (50 ml). On sèche la solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange méthanol/dichlorométhane (2:98). 2
 - On obtient 1,36 g de produit sous forme de mousse blanche. Rendement : 81 %. 15
- 2[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]butyl]amino]-4-Acide (2S)-2-[[(2R)-3,3-diméthyl-1-oxo-
- (méthylthio)butanoïque.

20

On refroidit à 0°C une solution de 1,34 g (3,09 mmoles) de sulfonyl]amino]butyl]amino]-4-(méthylthio)butanoate de (2S) -2-[[(2R)-3,3-diméthyl-1-oxo-2-[[(phénylméthyl)

- tétrahydrofurane sous pression réduite et on acidifie la lithium monohydraté puis on agite le milieu réactionnel méthyle dans 16 ml d'un mélange tétrahydrofurane / eau (3:1). On ajoute 0,50 g (11,92 mmoles) d'hydroxyde de température ambiante pendant 4 heures. On évapore le 25
- solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore rassemble les phases organiques, puis les lave avec une agueux à 1N. On extrait 2 fois à l'acétate d'éthyle et solution aqueuse à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique 30
 - On obtient 1,40 g d'un solide blanc. Point de fusion : 100-102°C sous pression réduite. 35

2.5. [4-[[(2S)-2-[(2R)-3,3-diméthyl-1-oxo-2-(méthylthio) -1-oxobutyl}amino]méthyl]phényl] [[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]butyl]amino]-4iminométhyl]carbamate de phénylméthyle.

0,636 g (1,79 mmoles) de dichlorhydrate sulfonyl]amino]butyl]amino]-4-(méthylthio)butanoïque et (2S)-2-[[(2R)-3,3-diméthyl-1-oxo-2-[[(phénylméthyl))]]On ajoute à un mélange de 0,80 g (1,70 mmoles) d'acide

15 diméthylformamide, refroidi à 5°C, 0,253 g (1,87 mmoles) de de[[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl]carbamate de diisopropyl-N-éthylamine puis 0,36 g (1,88 mmoles) de N'phénylméthyle dans 10 ml de dichlorométhane et 2 ml de 1-hydroxybenzotriazole, 1,20 ml (6,89 mmoles) de N,N-

20 successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium (3 imes 50 ml), puis une solution aqueuse saturée en 1M (3 \times 50 ml), une solution aqueuse saturée de bicarbonate dans 150 ml d'acétate d'éthyle. On lave ensuite la solution température pendant 15 heures. On concentre le milieu (3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide. On laisse réactionnel sous pression réduite puis reprend le résidu remonter la température à l'ambiante et on agite à cette

25 réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur méthanol/dichlorométhane (3:97). gel de silice en éluant par un mélange

On obtient 0,567 g de produit.

Rendement : 46 %

8

2.6. Chlorhydrate de (2R)-N-[(1S)-1-[[[[4-(méthylthio)propyl]-3,3-diméthyl-2-[[(phénylméthyl) (aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]-3sulfonyl]amino]butanamide.

35

carbamate de phénylméthyle dans 40 ml de méthanol est oxo-2-[{(phénylméthyl)sulfonyl]amino]butyl]amino]-4-(méthylthio)-1-oxobutyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl] 1,0 g (1,46) mmoles de [[4-[[[(2S)-2-[[(2R)-3,3-diméthyl-1-

WO 00/58346

PCT/FR00/00696

catalyseur sur papier de verre et évapore le filtrat sous 3 ml d'acide chlorhydrique 1N. On filtre ensuite le présence de 0,50 g de palladium sur charbon à 10 % et de hydrogéné pendant 6 heures à une pression de 50 psi en

produit, on obtient 0,505 g de lyophilisat blanc. N/1000. Après lyophilisation des fractions contenant le à 100 % en 180 minutes, dans l'acide chlorhydrique aqueux pression réduite. On purifie le produit brut par HPLC phase inverse C-18 en éluant par un gradient d'acétonitrile de 0

10 d'acétonitrile en 35 minutes dans de l'eau à 0,02 % d'acide trifluoroacétique) HPLC : temps de rétention : 18,4 min C18 (2 % à 98 Point de fusion : 150°C (décomposition) $[\alpha]_D = +10.0^{\circ} (c = 0.3 ; méthanol)$

15 Rendement : 58%

Exemple 3: (composé N°23)

 $phényl]méthyl]amino]carbonyl] pentyl]-<math>\alpha$ -[[(phénylméthyl) Chlorhydrate d' $(\alpha-R)-N-[(1S)-1-[[[[4-(aminoiminométhyl)]]]]$

20 sulfonyl]amino]thiazole-4-propanamide.

3.1. $(2S)-2-[{(2R)-2-[{(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino}}]$ -1-oxo-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoate de

25

butyloxycarbonyl-(D)-4-thiazol- β -yl-alanine et de 1,75 g (9,18 mmoles) de l'ester méthylique de N-tert-A un mélange agité et refroidi à 0°C de 2,50 g (9,64 mmoles) de chlorhydrate de (L)-norleucine dans 30 ml

30 goutte. On laisse remonter la température à la température diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide, puis 5,70 mlde dichlorométhane, on ajoute 1,37 g (10,10 mmoles) de (33,01 mmoles) de N,N-diisopropyl-N-éthylamine, goutte à 1-hydroxybenzotriazole, 2,00 g (10,10 mmoles) de N'-(3-

ω5 ambiante et on agite à cette température pendant 16 heures en bicarbonate de sodium, puis une solution aqueuse saturée solution d'acide citrique IM, une solution aqueuse saturée dichlorométhane et lave la solution successivement avec une On dilue le milieu réactionnel dans 100 ml de

WO 00/58346

20

THE REPORT OF

A Comment of the Comm

Separate Separate

PCT/FR00/00696

en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 3,54 g d'un sirop épais incolore.

5 Rendement : 100 %

3.2. Chlorhydrate de (2S)-2-[[(2R)-2-amino-1-oxo-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoate de méthyle.

10 On fait barboter un courant d'acide chlorhydrique gaz pendant 5 minutes dans une solution refroidie à 0°C de 3,50 g (9,08 mmoles) de (2S)-2-[[(2R)-2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-1-oxo-3-thiazol-4-ylpropyl] amino]hexanoate de méthyle dans 100 ml de dichlorométhane.

15 On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 8 heures, concentre sous pression réduite. On triture le solide obtenu dans de l'éther diéthylique puis l'essore et le sèche sous vide.

On obtient 2,64 g d'une poudre blanche. 20 Point de fusion : 158°C (décomposition)

Rendement: 87 %

3.3. (2S)-2-[[(2R)-1-0xo-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl] amino]-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoate de

méthyle.

25

A une suspension refroidie à 5°C de 1,50 g (4,47 mmoles) de chlorhydrate de (2S)-2-[[(2R)-2-amino-1-oxo-3-thiazol-4-ylpropyl]amino] hexanoate de méthyle et de 0,894 g

30 (4,69 mmoles) de chlorure de α-toluêne sulfonyle dans 10 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte une solution de 1,18 g (11,64 mmoles) de N-méthylmorphonine dans 5 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 15 heures puis le dilue dans 100 ml de dichlorométhane. On lave la solution à l'eau puis 35 100 ml de dichlorométhane. On lave la solution à l'eau puis

35 100 ml de dichlorométhane. On lave la solution à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis de nouveau à l'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, la filtre puis évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 1,24 g d'une huile épaisse incolore. Rendement : 63 %.

 Acide (2S)-2-[[(2R)-1-oxo-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl] amino]-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoïque.

S

A 1,22 g (2,70 mmoles de (25)-2-[[(2R)-1-oxo-2-

[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-3-thiazol-4ylpropyl]amino]hexanoate de méthyle en solution dans 10 ml de tétrahydrofurane à température ordinaire, on ajoute une

de tétrahydrofurane à température ordinaire, on ajoute une solution de 0,29 g (6,91 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté dans 2 ml d'eau. On agite la solution à cette température pendant 4 heures puis on évapore le solvant sous pression réduite. On dilue la solution aqueuse dans

15 3 ml d'eau, puis l'acidifie à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 6N. On extrait le produit avec de l'acétate d'éthyle et sèche les phases organiques sur sulfate de sodium, on filtre puis évapore le solvant sous vide. On obtient 1,11 g d'un solide amorphe.

20 Rendement : 94 %.

3.5. [[4-[[[(2S)-2-[[(2R)-1-0x0-2-[((phénylméthyl)sulfonyl] amino]-3-thiazol-4-

ylpropyl]amino]-1-oxohexyl]amino]
méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle.

25

A une suspension agitée refroidie à 5°C de 0,55 g

(1,54 mmoles) d'acide (2S)-2-[[(2R)-1-oxo-2-[[(phénylméthyl) sulfonyl]amino]-3-thiazol-4-ylpropyl] 30 amino]hexanoïque et de 0,550 g (1,54 mmoles) de dichlorhydrate de [[4-(aminométhyl]phényl]iminométhyl]

carbamate de phénylméthyle dans 10 ml de dichlorométhane on ajoute 0,199 g (1,47 mmoles) de 1-hydroxytriazole et 0,292 g (1,48 mmoles) de N'-(3-35 diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide. On ajoute

ensuite, goutte à goutte, une solution de 0,61 g (4,69 mmoles) de N,N-diisopropyl-N-éthylamine dans 10 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 15 heures puis évapore le

1M, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique 150 ml d'acétate d'éthyle et lave la solution solvant sous pression réduite. On reprend le résidu par

puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On évapore le solvant sous pression réduite. sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et

quel dans l'étape suivante. On obtient 0,51 g d'un solide amorphe qui est utilisé tel

Rendement : 54 %

3.6. Chlorhydrate d' $(\alpha-R)-N-[(1S)-1-[[[[4$ pentyl]- α -[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]thiazole-4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]

15

[[(phénylméthyl) sulfonyl]amino]-3-thiazol-4-ylpropyl] 0,50 g (0,709 mmol) de [[4-[[[(2S)-2-[[(2R)-1-oxo-2-On hydrogène pendant 4 heures à une pression de 40 psi

20 amino]-1-oxohexyl]amino] méthyl]phényl]iminométhyl] chlorhydrique à 0,1N dans l'isopropanol. On essore le présence de 0,10 g de palladium "black" et 10 ml d'acide carbamate de phénylméthyle dans 30 ml de méthanol en

25 pression réduite. On purifie le produit brut par MPLC phase chlorhydrique aqueux N/1000 (3:7). catalyseur sur papier de verre et concentre le filtrat sous inverse C18 en éluant avec un mélange de méthanol/acide

On obtient 0,38 g d'un solide blanc

Point de fusion : 164°C

 $[\alpha]_D$: + 14° (c = 0,45, méthanol)

d'acétonitrile en 35 minutes dans de l'eau à 0,02 % d'acide HPLC : temps de rétention : 15,1 min C18 (2 % à 98 % trifluoroacétique)

Rendement : 43 %

35

Exemple 4 : (composé N°1)

 $\verb|phényl|méthyl|amino|carbonyl|-3-(méthylthio)propyl|-\alpha-|carbonyl|-3-(méthylthio)propyl|-\alpha-|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbony|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbonyl|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony|carbony$ Chlorhydrate d' $(\alpha-R)-N-\{(1S)-1-\{\{[[4-(aminoiminométhyl)], (1S)-1-\{[[4-(aminoiminométhyl)], (1S)-1-\{[1,1], (1S)-1-[[1,1], (1S)-[[1,1], (1S)-1-[[1,1], (1S)$ [(butylsulfonyl)amino]-2,3-dihydro-1H-indène-1-acétamide

WO 00/58346

22

PCT/FR00/00696

- (2S)-2-[[(2R)-2-(2,3-Dihydro-1H-indèn-1-y1)-2-[[(1,1diméthyléthoxy)carbonyl]amino]acétyl]amino]-4-(méthylthio)butanoate de méthyle.
- 10 A un mélange refroidi à 5°C de 1,0 g (3,43 mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole, 1,8 ml (10,33 mmoles) de 10 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,51 g (3,78 mmoles) de N-tert-butyloxycarbonyl-(2-indanyl)-(D)-glycine et 0,72 g (3,61 mmoles) d'ester méthylique de la (L)-méthionine dans
- 15 milieu réactionnel à température ambiante pendant 13 heures N,N-diisopropyl-N-éthylamine, puis 0;724 g (3,78 mmoles) de solution successivement avec une solution aqueuse d'acide puis le dilue dans 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave la N' - (3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide. On agite le
- phase organique sur sulfate de sodium, la filtre et évapore aqueuse saturée en chlorure de sodium (50 ml). On sèche la bicarbonate de sodium (3 x 50 ml), puis une solution citrique à 1M (3 x 50 ml), une solution aqueuse saturée en le solvant sous pression réduite.
- 20 On obtient 1,36 g d'un solide blanc. Point de fusion : 120°C

Rendement : 90 %

25 4.2. Chlorhydrate de (2S)-2-[[(2R)-2-amino-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)butanoate de méthyle.

30 1,36 g (3,11 mmoles) de (2S)-2-[[(2R)-2-(2,3-dihydro-1Hamino]-4-(méthylthio)butanoate de méthyle dissout dans indèn-1-yl)-2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]acétyl] chlorhydrique gazeux dans une solution refroidie à 5°C de température ambiante pendant 5 heures puis évapore la 100 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à On fait barboter pendant 5 minutes un courant d'acide

35 solvant sous pression réduite. On obtient 1,16 g de produit sous forme de sirop épais.

Rendement : 100 %.

(2S)-2-[[(2R)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-

On additionne goutte à goutte 0,85 g (5,43 mmoles) de

chlorure de n-butyl sulfonyle dissout dans 3 ml de dichlorométhane, à une solution refroidie à 0°C de 1,16 g (3,11 mmoles) de chlorhydrate de (2S)-2-[[(2R)-2-amino-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio) butanoate de méthyle dans 6 ml de dichlorométhane, suivie

10 d'une solution de 1,10 g (10,89 mmoles) de N-méthylmorpholine dans 6 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 18 heures puis le dilue dans 150 ml de dichlorométhane. On lave la solution successivement avec une solution aqueuse 15 d'acide citrique 1M, une solution aqueuse saturée en

d'acide citrique IM, une solution aqueuse surgire en bicarbonate de sodium, puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, la filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur 0 gel de silice en éluant avec un mélange

20 gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (2:98). On obtient 1,02 g de produit sous forme d'un solide blanc. Point de fusion : 140°C

Rendement : 72 %

4.4. Acide (2S)-2-[[(2R)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)butanoïque.

30 A une solution agitée à 20°C de 1,02 g (2,23 mmoles de (2S)-2-[[(2R)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio) butanoate de méthyle dans 9 ml de tétrahydrofurane et 3 ml d'eau, on ajoute 0,34 g (8,10 mmoles) d'hydroxyde de lithium

35 monohydraté et on poursuit l'agitation pendant 4 heures. On évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite et dilue la solution aqueuse dans 10 ml d'eau. On acidifie à pH 1-2 par addition d'acide chlorhydrique 1N et on extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle. On sèche les phasses

WO 00/58346

24

PCT/FR00/00696

organiques sur sulfate de sodium, les filtre et évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 0,98 g de produit sous forme d'une huile

Rendement : 100 %.

4.5. [[4-[[[(2S)-2-[[(2R)-2-[(Butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)-1-oxobutyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de

10 phénylméthyle.

A une suspension refroidie à 0°C de 0,98 g (2,21 mmoles) d'acide (2S)-2-[[(2R)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)

15 butanoique, 0,83 g (2,34 mmoles) de dichlorhydrate de [[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle, 0,300 g (2,44 mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole et 0,47 g (2,44 mmoles) de diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide dans 13 ml de 20 dichlorométhane et 4 ml de diméthylformamide, on ajoute

20 dichlorométhane et 4 ml de dimethyliormamide, on ajouce goutte à goutte 1,50 ml (8,61 mmoles) de N,N-diisopropyl-N-éthylamine. On agite le milieu réactionnel pendant 15 heures puis le concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 200 ml d'acétate

25 d'éthyle et lave la solution successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique lM, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et enfin une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, la filtre et évapore le

30 solvant sous pression réduite.
On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane

On obtient 1,20 g d'un solide blanc.

35 Point de fusion : 163°C

Rendement : 77 %

4.6. Chlorhydrate d' (α-R)-N-[(1S)-1-[[[[4-(aminoiminométhy])phény]]méthy]]amino]carbonyl]-3-

dihydro-1*H*-indène-1-acétamide (méthylthio)propyl]- α -[(butylsulfonyl)amino]-2,3-

S par HPLC phase inverse C18 en éluant avec un gradient filtrat sous pression réduite. On purifie le produit brut chlorhydrique 1N. On filtre le catalyseur et concentre le de palladium sur charbon à 10 % et 3,4 ml d'acide phénylméthyle dans 70 ml de méthanol en présence de 0,50 g dihydro-1H-indèn-1-y1) acétyl] amino]-4-(méthylthio)-1pression de 50 psi d'hydrogène, 1,20 g (1,70 mmoles) de oxobutyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de Dans un appareil de Parr, on soumet pendant 12 heures à une [4-[[(2S)-2-[(2R)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-[4-[[(2S)-2-[(2R)-

15 solution aqueuse d'acide chlorhydrique N/1000. d'acétonitrile de 0 à 100 % en 180 minutes dans une

Point de fusion : 150 - 155°C On obtient 0,257 g d'un solide blanc.

 $[\alpha]_{b}$: - 5,4° (c = 0,13; méthanol)

20 d'acétonitrile en 35 min dans de l'eau à 0,02 % d'acide HPLC : temps de rétention = 20,0 min C18 (2 à 98 %

trifluoroacétique) Rendement : 20%

Exemple 5 : (composé N°27)

25 Chlorhydrate d' $(\alpha-R)-N-[(1R)-2-[[[4-(aminoimino$ $oxoéthyl]-\alpha-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]$ méthyl)phényl]méthyl]amino]-1-[(éthylthio)méthyl]-2benzènebutanamide.

30 [4-[[(2R)-2-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-2-[(éthylthio)méthyl]acétyl]amino]méthyl]phényl] iminométhyl]carbamate de phénylméthyle.

35 dichlorométhane/diméthylfornamide (2:1), on ajoute 0,60 phénylméthyle dans 12 ml d'un mélange À un mélange agité à 0°C de 1,0 g (4,01 mmoles) de (L)-N-tert-butyloxycarbonyl S-éthylcystéine et de 1,50 g [[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl]carbamate de (4,21 mmoles) de dichlorhydrate de

WO 00/58346

PCT/FR00/00696

éthylcarbodiimide. On agite le milieu réactionnel à (4,43 mmoles) de N' - (3-dim'ethylaminopropyl) - N-(16,07 mmoles) de N,N-diisopropyl-N-éthylamine, puis 0,85 g (4,44 mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole, 2,80 ml

- 10 de sodium, et enfin une solution aqueuse saturée en de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate l'eau (50 ml), une solution aqueuse saturée en bicarbonate une solution aqueuse d'acide citrique à 1M (3 \times 50 ml), de d'éther diéthylique et lave la solution successivement avec sous pression réduite. On reprend le résidu par 200 ml température ambiante pendant 16 heures puis le concentre
- 15 On obtient 1,43 g de produit sous forme d'une poudre

Point de fusion : 100-101°C

Rendement : 69 %

20 Chlorhydrate de [[4-[[(2R)-2-amino-3-(ethylthio)-1oxopropyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle.

chlorhydrique gazeux dans une solution refroidie à 0°C de On fait barboter pendant 5 minutes un courant d'acide

30 25 concentre sous pression réduite. milieu réactionnel à 20°C pendant 4 heures puis le phénylméthyle dans 100 ml de dichlorométhane. On agite le diméthyléthoxy)carbonyl]amino]~2-[(éthylthio)méthyl] 1,43 g (2,77 mmoles) de [[4-[[[(2R)-2-[[(1,1acétyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de

On obtient 1,01 g d'une poudre blanche. Point de fusion : 149°C

Rendement : 80 %

35 $(\alpha-R)-\alpha-[[(Phénylméthyl)sulfonyl]amino]benzène$ butanoate de méthyle.

Å une suspension refroidie à 0°C de 3,0 g (13,06 mmoles) de chlorhydrate de l'ester méthylique de la

(D)-homophénylalanine dans 50 ml de dichlorométhane, on mmoles) de chlorure d' α -toluène sulfonyle dans 30 ml de dichlorométhane, suivi de l'addition goutte à goutte de ajoute goutte à goutte une solution de 3,74 g (19,62

- aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis une solution avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, une solution 4,23 g (41,79 mmoles) de N-méthylmorpholine. On agite le milieu réactionnel à 20°C pendant 17 heures puis le lave aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase
 - solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (3:97). 10

On obtient 2,73 g de produit sous forme d'une meringue

15

Rendement : 60 %

Acide $(\alpha-R)-\alpha-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]benzène$ butanoïque. 5.4.

20

et 3 ml d'eau, on ajoute 0,31 g (7,40 mmoles)d'hydroxyde de benzène butanoate de méthyle dans 8 ml de tétrahydrofurane (2,10 mmoles) de (α -R)- α -[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino] A une solution agitée à température ambiante de $0,732\ g$

- pression réduite et on dilue la solution aqueuse dans 15 ml d'eau. On acidifie la solution à pH 1 par addition d'acide chlorhydrique 1N. On extrait plusieurs fois à l'acétate lithium monohydraté que l'on agite à cette température pendant 4 heures. On évapore le tétrahydrofurane sous 25
- d'éthyle et lave les phases organiques rassemblées avec une sèche ensuite sur sulfate de sodium. On filtre puis évapore On obtient 0,671 g de produit sous forme d'un solide blanc. solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, que l'on le solvant sous pression réduite. 30

Point de fusion : 130°C 35

Rendement : 95 %.

[[4-[[[(2S)-3-(Ethylthio)-2-[[(2R)-1-oxo-4-phényl-2-[[phénylméthyl]sulfonyl]amino]butyl]amino]-1-5.5.

WO 00/58346

PARTIES TO SERVICE

ASSOURCES CHARLES

Mary Walter

28

PCT/FR00/00696

oxopropyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle.

- butanoïque et de 0,934 g (2,07 mmoles) de dichlorhydrate de [[4-[[[(2R)-2-amino-3-(éthylthio)-1-oxopropyl]amino]méthyl] phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 10 ml de d'acide $(\alpha-R)-\alpha-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]benzène$ A un mélange refroidi à 5°C de 0,658 g (1,97 mmoles) dichlorométhane, on ajoute 0,293 g (2,17 mmoles) de
- N, N-diisopropyl-N-éthylamine, puis 0,416 g (2,17 mmoles) de N' - (3-diméthylaminopropyl) -N-éthylcarbodiimide. On agite le milieu réactionnel à 20°C pendant 16 heures puis le dilue dans 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave la solution 1-hydroxybenzotriazole, 0,764 g (5,91 mmoles) de 10
- solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtre et successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique IM $(3 \times 100 \text{ ml})$, de l'eau (100 ml), une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium $(3 \times 100 \text{ ml})$ puis une 15
 - produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le On obtient 0,82 g de produit sous forme de meringue avec un mélange méthanol/dichlorométhane (3:97). 20
- Rendement : 60 % 25
- (aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]-1-Chlorhydrate d' $(\alpha-R)-N-[\ (1R)-2-[\ [\ [4-$ [($\hat{\epsilon}$ thylthio)m $\hat{\epsilon}$ thyl]-2-oxo $\hat{\epsilon}$ thyl]- α -5.6.
- [[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]benzènebutanamide.

30

Une solution de 0,818 g (1,17 mmoles) de [[4-[[[(2S)-3-(éthylthio)-2-[[(2R)-1-oxo-4-phényl-2-[[(phénylméthyl) sulfonyl]amino]butyl]amino]-1-oxopropyl]amino]méthyl]

ф φ chlorhydrique 1N. On filtre le catalyseur et concentre le phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 40 ml pression de 50 psi pendant 4 heures, en présence de 0,30 méthanol est hydrogêné dans un appareil de Parr à une de palladium sur charbon à 10 % et 1,2 ml d'acide

chlorhydrique N/1000. à 100 % d'acétonitrile en 180 minutes dans de l'acide HPLC sur phase inverse C-18 en éluant par un gradient de 0 filtrat sous pression réduite. On purifie le produit par

On obtient 0,250 g de produit sous forme de solide blanc. Point de fusion : 125°C

 $[\alpha]_{D}$: - 5,77° (c = 0,225; méthanol)

HPIC : temps de rétention = 20,7 min C18 (2 à 98

trifluoroacétique) d'acétonitrile en 35 min dans de l'eau à 0,02 % d'acide

Rendement : 35 %

Exemple 6 : (composé N°5)

Chlorhydrate d' $(\alpha-R)-N-\{(1S)-1-\{\{[4-(aminoiminométhyl)\}\}\}$

15 $\verb|phény1]|méthy1||amino||carbony1||penty1||-\alpha-{|(phénylméthy1)||}$ sulfonyl]amino]naphtalène-3-propanamide.

(2S)-2-[[(2R)-2-[[(1,1-Diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-3-naphtalèn-2-yl-1-oxopropyl]amino]hexanoate

20

de méthyle.

A un mélange refroidi à 0°C de 2,0 g (6,34 mmoles) de (6,60 mmoles) de chlorhydrate de l'ester méthylique de la (D)-M-tert-butyloxycarbonyl-3-(2-naphtyl)alanine, 1,20 g

- 25 dilue le milieu réactionnel dans 300 ml d'éther diéthylique ml), une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et lave la solution successivement avec une solution (3 x 100 ml), et enfin une solution aqueuse saturée en aqueuse d'acide citrique lM $(3 \times 100 \text{ ml})$, de l'eau (100 ml)mmoles) de N'-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide1-hydroxybenzotriazole et 3,30 ml (18,94 mmoles) de puis on agite à température ambiante pendant 12 heures. On N,N-diisopropyl-N-éthylamine, on ajoute 1,34 g (6,99 (L)-norleucine, 0,943 g (6,98 mmoles) de
- <u>ω</u>5 gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (2:98). chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur de sodium, filtre puis évapore le solvant sous pression

PCT/FR00/00696

Rendement : 98 % On obtient 2,74 g de produit sous forme d'une meringue.

Chlorhydrate de (2S)-2-[[(2R)-2-amino-3-naphtalèn-2yl-1~oxopropyl]amino]hexanoate de méthyle.

2,80 g (6,42 mmoles) de (2S)-2-[[(2R)-2-[[(1,1-1)]]]]chlorhydrique gazeux dans une solution refroidie à 0°C de On fait barboter pendant 5 minutes un courant d'acide

- 10 4 heures. On concentre le milieu réactionnel sous pression dichlorométhane puis on poursuit l'agitation à 20°C pendant diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-3-naphtalèn-2-yl-1oxopropyl]amino]hexanoate de méthyle dans 200 ml de
- 15 On obtient 2,40 g d'un solide amorphe Rendement : 100 %
- 6.3. (2S)-2-[[(2R)-3-naphtalèn-2-yl-1-oxo-2hexanoate de méthyle. [[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]

20

amino]hexanoate de méthyle et 3,53 ml (25,34 mmoles) de (2S)-2-[[2R)-2-amino-3-naphtalèn-2-yl-1-oxopropyl] A un mélange de 2,40 g (6,33 mmoles) de chlorhydrate de

- 25 d'acide chlorhydrique IN, puis une solution aqueuse saturée lpha-toluène sulfonyle puis on agite à température ambiante 0°C, on ajoute 2,20 g (11,54 mmoles) de chlorure de triéthylamine dans 100 ml de dichlorométhane refroidi à pendant 19 heures. On lave la solution avec une solution
- 35 méthanol / dichlorométhane (1:99). en bicarbonate de sodium, et enfin une solution aqueuse On obtient 1,60 g de produit sous forme d'une meringue. pression réduite. On purifie le produit brut par sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange Rendement : 51 %

6.4. Acide (2S)-2-[{(2R)-3-naphtalèn-2-yl-1-oxo-2-

PCT/FR00/00696

[[phénylméthyl]sulfonyl]amino]propyl]amino] hexanoïque.

31

monohydraté. Le milieu réactionnel est agité à $20\,^{\circ}\mathrm{C}$ pendant [[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino] hexanoate de méthyle dans 12 ml de tétrahydrofurane et 4 ml d'eau, on 5 (3,22 mmoles) de (2S)-2-[[(2R)-3-naphtalèn-2-yl-l-oxo-2ajoute 0,48 g (11,44 mmoles)de d'hydroxyde de lithium A une solution agitée à température ambiante de 1,60

4 heures, puis on évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite. On dilue la solution aqueuse dans 10 ml d'eau puis acidifiée à pH 2 par addition d'acide chlorhydrique 3N. On extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle puis sèche les phases organiques sur sulfate de sodium, filtre et évapore 10

On obtient 1,50 g d'un solide blanc. le solvant sous pression réduite. 15

Rendement: 97 %.

Point de fusion : 129°C

oxohexyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate [[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]-1-[[4-[[[(2S)-2-[[(2R)-3-naphtalèn-2-yl-1-oxo-2phénylméthyle. 6.5 20

N' - (3-dim'ethylaminopropyl) - N'-'ethylcarbodiimide à un mélange de 0,60 g (1,24 mmoles) d'acide (2*S*)-2-[[(2*R*)-3-naphtalèn-2-y1-1-oxo-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino] hexanoïque, 0,42 g (1,31 mmoles) de dichlorhydrate de On ajoute 0,26 g (1,36 mmoles)de 25

dichlorométhane/diméthylformamide (1:1) refroidi sur bain N, N-diisopropyl-N-éthylamine dans 6 ml d'un mélange 1-hydroxybenzotriazole et 0,65 ml (3,73 mmoles) de [[4-aminométhyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle, 0,185 g (1,37 mmoles) de 30

de glace. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite et purifie le produit brut par chromatoflash sur. gel de silice en éluant avec un mélange 35

On obtient 0,79 g de produit sous forme d'une mousse

méthanol/dichlorométhane (3:97).

WO 00/58346

32

PCT/FR00/00696

blanche.

Rendement: 85 %

Chlorhydrate d' $(\alpha - R) - N - [~(1S) - 1 - [~[~[~[~4 - (aminoimino + 1 - 1])]])$ méthyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]pentyl]- α -[[phénylméthyl]sulfonyl]amino]naphtalène-3propanamide. 9.9

ភ

On hydrogène pendant 5 heures à température ambiante à une pression de 40 psi 0,790 g (1,06 mmoles) de [{4-[[[(2S)-2méthanol en présence de 0,20 g de palladium sur charbon à [[(2R)-3-naphtalèn-2-yl-1-oxo-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl] iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 30 ml de amino]propyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl]phényl] 10

un gradient de 0 à 100 % d'acétonitrile en 180 minutes dans produit brut par HPLC sur phase inverse C-18 en éluant catalyseur et évapore à sec le filtrat. On purifie le 10 % et 1 ml d'acide chlorhydrique à 1N. On filtre le de l'acide chlorhydrique aqueux N/1000. 15

HPLC : temps de rétention = 8,7 min C18 (40 % d'acétonitrile dans de l'eau à 0,1 % d'acide On obtient 0,505 g d'un solide blanc. $[\alpha]_{\mathfrak{d}}$: +5,0° (c = 0,2; méthanol) Point de fusion : 135-140°C 20

trifluoroacétique) Rendement : 74 % 25

Exemple 7 : (composé n° 51)

(2S)-N-[[4-[Amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl]-2-[[(2R)-4-méthyl-1-oxo-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino] pentyl]amino]hexanamide 30

triéthylamine dans 30 ml d'éthanol absolu à température A une solution de '0;56 g (8,06 mmoles) de chlorure d'hydroxylammonium et 3,00 ml (21,52 mmoles) de 35

[imino[4-[[[(2S)-2-[[(2R)-4-méthyl-1-oxo-2-[[(phénylméthyl) ambiante, on ajoute 0,900 g (1,36 mmole) de chlorhydate d' sulfonyl]amino]pentyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl}

 $^{3}_{\alpha}$

méthanol/dichlorométhane (2:98). chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange milieu réactionnel et on purifie le produit brut par température ambiante pendant 96 heures. On évapore à sec le phényl]méthyl]carbamate de phénylméthyle, puis on agite à

On obtient 0,340 g d'un solide blanc. Point de fusion : 198°C

Rendement : 52%

 $[\alpha]_{\text{D}}$: +15,8° (c=0,12 ; méthanol)

Exemple 8 : (composé N° 52)

phényl]méthyl]carbamate de méthyle sulfonyl]amino]pentyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl] [Imino[4-[[[(2S)-2-[[(2R)-4-methyl-1-oxo-2-[[(phenylmethyl)])]]]]]]

15

amino]pentyl]amino]hexanamide (composé N°48, préparé comme methy1]-2-[[(2R)-4-methy1-1-oxo-2-[[(pheny1methy1)sulfony1]]chlorhydrate de (2S)-N-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]A un mélange refroidi à 0°C de 0,438 g (0,77 mmole) de

20

ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est on ajoute 0,39 ml (3,10 mmoles)de de chloroformiate de méthyle puis on agite à tempréature dans les exemples ci-dessus) dans 20 ml de dichlorométhane 1,1,3,3-tétraméthylguanidine, suivi de 0,077 ml (1,00 mmol)

25

On obtient 0,314 g de poudre blanche méthanol/dichlorométhane (2:98). chromatoflash sur gel de sillice en éluant avec un mélange

ensuite évaporé à sec et le produit brut est purifié par

Point de fusion : 208°C

 $[\alpha]_{b}$: +16,5° (c=0,2; méthanol)

Rendement: 70%

Tableau

		T				
N°	Q	R ₁	R ₂	Y	F(°C) (HCl)	[α] _D
1	CH ₃ (CH ₂) ₃ SO ₂ -	-сн ₂ сн ₂ scн ₃		NH NH2	150-155	- 5,4° (c=0,13 méthanol)
2	so ₂	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	tBu	-NH NH2	150 (dec)	+ 10° (c=0,3 méthanol)
3 •	so ₂	nBu	−CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	−NH NH2	135	+ 20,5° (c=0,2 méthanol)
4	СН ₃ СН ₂ SO ₂ -	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	−СН ₂ СН (СН ₃) ₂	-NH NH NH NH 2	120	+ 17° (c=0,1 méthanol)

WO 00/58346

PCT/FR00/00696

34

non déterminé

- 2,3° ме́thanol

+ 3,8° (c=0,18 méthanol)

(Lonsdæð)

2,0=5)

.01 + méthanol)

2,0=0)

- 5. méthanol)

.82,2 +

+ 5,0° (c=0,2: méthanol)

 $[\alpha]^D$

PCT/FR00/00696	+ 4,5° (c=0,2 méthanol)	732	*HN HN		ngu	-tos	
PCT/F	+ 17° (c=0,2 méthanol)	SST	thin H	\bigcirc	ngu	os .	۲۲
	°2 + (C=0,17 (Lonsd1)	\$8	, HN H	uat	-ch ₂ sch ₂ ch ₃	_čos	91
36	+ 28° (c=0,1 méthanol)	(qec) IS0	, HN H	-сн ⁵ сн (сн ³) ⁵	agu	²os Sos	ςτ
	°2,5,5 (2=0,2 (1onsd1)m	011	*HN H N H	-сн ⁵ сн (сн ³) ⁵	-сн ^х осн ³	_zos	ÞΙ
	+ 13° (c=0,18 méthanol)	991	*HN HN H		ngu	-čos	13
•	+ 20°	591	*HN HN	-(1)	ngu	-žos	72
WO 00/58346	[α] ^D	(HCJ) E(_C)	Ĭ.	R2	ты	ō	。N
¥							

 $-CH^{5}-CH(CH^{3})^{5}$

В

ngu

-CH⁵CH⁵SCH³

ngu

ngu

-CHSCH3

ngu

ngu

tъ

z HN

ни

z HN

ни

гни

гни

гни

ни

z HN

ни

NHS

ни

X

203-206

150

180

152

130

510

132-140

(HCT) E(_sC)

 $HO^{S}C-(CH^{S})^{3}-2O^{S}$

_zos.

_zos

_os,

_zos

CH3 (CH5) 3205-

ŏ

π

٥٦

6

8

L

9

ς

۰N

 $[\alpha]_{\mathfrak{D}}$

non ; déterminé

+ 5,2° (c=0,135 méthanol)

> - 1° (c=0,2

méthanol)

+ 8° (c=0,3 méthanol)

+ 14° (c=0,45 méthanol)

non déterminé

non déterminé

F(°C) (HC1)

163

192*

130

120

164

(dec)

115

78

Y

NH2

NH,

'nн,

'nн,

37

٤		
Š		
00/583/00		
^		

38

PCT/FR00/00696

N°	Q	R ₁	R ₂	Y .	F(°C) (HCl)	[α] _D
26	CH ₃ CH ₂ SO ₂ -	nBu		−NH NH2	165	- 22,5° (c=0,2' méthanol)
27	SO ₂ -	-сн ₂ sсн ₂ сн ₃	—сн ₂ сн ₂ —	-NH NH2	125	- 5,77° (c=0,225 méthanol)
28	SO ₂ -	nBu _.	F	-NH NH ₂	163 (dec)	- 7° (c=0,1 méthanol)
29	СН ₃ (СН ₂) ₃ SO ₂ -	nBu	—сн ₂ сн ₂ —	−NH NH₂	170 (dec)	- 3° (c=0,1 méthanol)
30	CH ₃ CH ₂ SO ₂ -	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃		-NH NH2	-	- 21° (c=0,1 méthanol)
31	H ₃ C SO ₂	nBu	-СН ₂ СН (СН ₃) ₂	NH NH ₂	150	+ 28,5° (c=0,2 méthanol)
32	сн ₃ сн ₂ so ₂ -	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃		NH NH ₂	110	- 13,5° (c=0,2 méthanol)

N°

19

20

21

22

23

24

25

Q

 $CH_3 - (CH_2)_3 - SO_2 -$

CH3CH2SO2-

 R_1

nBu

nBu

 $-CH_2CH_2SCH_3$

-СH $_2$ СH $_2$ SCH $_3$

nBu

-CH₂SCH₃

-CH₂SCH₃

 R_2

 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$

— СH₂CH₂

— сн₂сн₂-

 $-CH_2CH(CH_3)_2$

-CH2CH (CH3) 2

						$\overline{}$	
	+ 17,5° (c=0,2 méthanol)	011	r _{HN} H	-сн ⁵ сн (сн ³) ⁵	-сн ⁵ сн (сн ³) ⁵	-zos	68
	- 4,6° (c=0,35 méthanol)	(qec) .	r _{HN} H	rga	ngu	-zose(zho)eho	88
	.6° (c=0,2 méthanol)	*05I	*HN H	N	ngu	_čos	Lε
39	+ 14° (c=0,5 méthanol)	(qec) *8 <i>L</i> T	r _{HN} H	- (СН ^S) ^ф ИН ^S	ngu	-zos	98
	+ 32° (c=0,175 méthanol)	140	z _{HN} H	cH3−	ngu	_cos	35
	+ 1° (c=0,2 méthanol)	οττ	, HN H	-сн ⁵ сн (сн ³) ⁵	-cH ₂ scH ₂	_zos	34
	(c=0,25 méthanol)	511-011	z _{HN} K	—сн ³ сн ³ —	ngu	^z os	33
/O 00/58346	+ 10, [a] ^D	(HCT) E(,C)	X X	R2	В	٥.	°И
×							

PCT/FR00/00696

41

	T					
N°	Q	R ₁	R ₂	Y	F(°C) (HCl)	[α] _D
47	SO ₂ -	СН3	-СН ₂ СН (СН ₃) ₂	-NH NH,	253 (dec)	+ 22° (c=0,2: méthanol)
48	SO ₂	nBu	-CH ₂ CH (CH ₃) ₂	NH NH ₂	110	+ 25,5° (c=0,2 méthanol)
49	CH ₃ (CH ₂) ₃ SO ₂ -	-сн ₂ сн ₂ ѕсн ₃	tBu	NH NH ₂	152 (dec)	-13° (c=0,125 méthanol)
50	CF ₃ (CH ₂) ₂ SO ₂ -	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	tBu	-NH NH ₂	157	-30° (c=0,2 méthanol)
51	SO ₂ -	nBu	-CH ₂ CH (CH ₃) ₂	NH ₂	198 (base)	+15,8° (c=0,12 méthanol)
52	SO ₂ -	nBu	-СН ₂ СН (СН ₃) ₂	-NH NH OMe	208 (base)	+16,5° (c=0,2 méthanol)

WO 00/58346

Dans le tableau

- $[\alpha]_D$ désigne le pouvoir rotatoire.

carbone portant R2. configuration (S) sur le carbone portant R_1 et (R) sur le Tous les composés du tableau sont optiquement purs, de

ഗ

- point de fusion. "dec" signifie que le composé se décompose à son
- 1,1-diméthyléthyle). - "tBu" représente le groupe tert-butyle (ou
- "nBu" représente le groupe butyle linéaire.

10

dichlorhydrates ou des composés marqués "base" qui ne sont sauf les composés marqués par * qui sont des Tous ce composés se présentent sous forme de chlorhydrate, "nPr" représente le groupe propyle linéaire.

substances actives en thérapeutique. Les composés de l'invention ont été soumis en particulier à pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'études

20

15

pas salifiés.

un test d'inhibition du facteur de coagulation VII/VIIa (facteur VII/VIIa).

Test Ki VII

25

Principe du test Ki Facteur VIIa

30

VIIa pour son substrat. complexe Facteur VIIa/Facteur Tissulaire sur un substrat substrat c'est à dire qu'il diminue l'affinité du Facteur compétitif s'il augmente le Km du Facteur VIIa pour son l'inhibiteur testé. Un composé est dit inhibiteur chromogénique en présence de concentrations variables de Ce test a pour but de mesurer l'activité amidolytique du

<u>ფ</u>

à une concentration, est mesurée de façon cinétique (calcul Cette activité amidolytique du Facteur VIIa (FVIIa), testé de la vitesse) en déterminant le clivage du substrat (deux

42

PCT/FR00/00696

The state of the state of the

WO 00/58346

PCT/FR00/00696

concentrations testées) au cours du temps à l'aide d'un para-nitroaniline en mesurant l'absorbance à 405 nm. Le lecteur de microplaque qui détermine la libération de composé est testé à 7 concentrations.

- La détermination du Ki est faite selon la méthode de Dixon concentration du composé et pour chaque concentration de dans laquelle on trace 1/vitesse en fonction de la substrat (S1 et S2).
 - Le point d'intersection des droites de régression linéaire projeté sur l'axe des x détermine la concentration d'inhibiteur correspondant à -Ki. 2

Protocole

- la partie soluble extracellulaire (acides aminés 1 à 219). humain recombinant (produit dans E. Coli) et correspond à Les complexes FVIIa/Facteur Tissulaire sont préalablement Le Facteur VIIa utilisé est humain recombinant (produit dans des cellules CHO). Le Facteur Tissulaire (FT) est 15
- formés en incubant le Facteur VIIa et le Facteur Tissulaire de chlorure de calcium à 5 mM et utilisé à la concentration dans un rapport de concentration molaire de 1/5 en présence finale de 3,75 nM de FVIIa en présence de 18,75 nM de FT. 20
- pNA) à 0,66 et 2,64 mM. Les composés sont mis en solution à 5 mM ; un substrat chromogénique CBS-3447 (HD-CHG-But-Arg-On utilise un tampon TBSA : Tris 50 mM pH7,5, chlorure de 3,75 nM/18,75 nM en tampon TBSA + chlorure de calcium à sodium 100 mM, BSA 0,1%; un complexe FVIIa/FT à 25
 - 1 mM pour être testés. 30
- suivant (sans incubation; concentrations finales) : composé (S1=0,66 mM et S2= 2,64 mM) puis complexe FVIIa/FT (3,75 Les réactifs sont déposés dans les godets dans l'ordre (aux 7 concentrations + un témoin) puis substrat 35

Les Ki des composés de l'invention sont de préférence μl, 50 μl et 25 μl.

nM/18,75 nM), les volumes respectifs des godets étant 25

WO 00/58346

44

PCT/FR00/00696

The state of the

inférieurs à 1 µM.

Les composés de l'invention ont également fait l'objet d'une étude de leur <u>activité antithrombotique</u>.

Test antithrombotique in vivo

Principe du test

veineux dans lequel est inséré un fil de coton imprégné de Cobaye est obtenu par la mise en place d'un shunt artério-La formation d'un thrombus FT-dépendant chez le Rat ou le thromboplastine (Facteur Tissulaire : FT). 10

Protocole

- (Hartley), d'un poids moyen de 300-350 g au pentobarbital injections intra-veineuses tandis que la veine jugulaire de sodium (60 mg/kg ip). Une veine fémorale (Rat) ou la veine jugulaire droite (Cobaye) est canulée pour les On anesthésie le Rat, (Sprague Dawley), ou le Cobaye 15
- gauche et l'artère carotide droite sont canulées à l'aide d'un cathéter rempli de soluté physiologique à 0,9 % pour l'administration intra-veineuse de plusieurs doses de composé (groupes traités) ou de son solvant (groupe la constitution du shunt. Cinq minutes après 20
- cathéters à l'aide d'un tube de plastique souple de 3 mm de coton imprégné de thromboplastine. La circulation sanguine diamètre intérieur et de 6 cm de long contenant un fil de est rétablie pendant 5 min (Rat) ou 10 min (Cobaye). Le témoin), le shunt est assemblé en connectant les deux shunt est alors retiré et le fil de coton associé au 30 25

Expression des résultats

thrombus est prélevé et immédiatement pesé.

diminution du poids de thrombus pour chaque groupe traité, différents groupes sont déterminées. Les pourcentages de déterminer une DAso, dose de composé inhibant de 50 % le comparativement au groupe témoin, sont calculés afin de Les moyennes (± ESM) des poids de thrombi dans les poids de thrombus chez les animaux témoins. 35

45

Les $D\!A_{50}$ des composés de l'invention sont de préférence inférieurs à 5 mg/kg.

les résultats de ces essais biologiques ont montré que les composés de l'invention présentent des propriétés inhibitrices du facteur VII/facteur VIIa.

A ce titre, ils peuvent être utilisés dans le traitement et le facteur VII/facteur VIIa et la cascade de coagulation. Ils peuvent donc être utilisés dans le traitement de la thrombose veineuse, artérielle ou coronaire, la coagulation intravasculaire disséminée, la resténose après

15 angioplastie, l'hypercoagulabilité oncologique, la fibrillation atrale, l'embolisme pulmonaire, l'oedème, l'inflammation ou la fibrose pulmonaire, le choc septique, le traitement post-pontage cardiaque, la prévention de la reocclusion aggravée suite à une thrombose ou en

20 prophylaxie pour l'angore instable.

A cet effet, ces composés de l'invention, en association avec des excipients appropriés, peuvent être présentés sous toutes forme convenant à une administration orale,

25 parentérale ou intraveineuse, telles que comprimés, gélules, dragées, capsules, suspensions, solutions buvables ou solutions injectables et dosés pour permettre une administration de 0,1 mg à 1 g par jour, en une ou plusieurs prises.

30 Ils peuvent également être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration transdermique et occulaire.

_

WO 00/58346

46

Revendications

PCT/FR00/00696

- BEITE BERT

Composé de formule générale (I)

dans laquelle,

R₁ représente

soit un groupe (C₁-C₇)alkyle pouvant être substitué par un groupe hydroxy ou un groupe trifluorométhyle, soit un groupe cycloalkyle ou un groupe cycloalkylalkyle,

soit un groupe $-(CH_2)_n-X-R_3$ où R_3 représente un groupe 15 (C_1-C_2) alkyle, n est égal à 1, 2 ou 3 et X représente un atome de soufre ou d'oxygène,

R₂ représente

soit un groupe (C;-C;)alkyle pouvant être substitué par 20 un groupe amino, un groupe -COOH, un groupe hydroxyle ou un groupe trifluorométhyle,

soit un groupe cycloalkyle ou un groupe cycloalkylalkyle,

soit un groupe phényle, benzyle ou 2-phényléthyle,
25 pouvant être substitué sur le groupe phényle par l'un des
substituants suivants : un atome d'halogène, un groupe
trifluorométhyle, un groupe amino ou un groupe
(C1-C4)alcoxy,

soit un groupe carbocyclique ou un groupe
) hétérocyclique

30 hétérocyclique,

Y est représenté par les deux formes tautomères de formule

႘

PCT/FR00/00696

PCT/FR00/00696

(11)

dans laquelle R, est tel que défini dans la revendication l et Z est un groupement protecteur, pour obtenir un composé 10

15

(XI)

dans laquelle $R_1,\ R_2,\ Q$ et R_4 sont tels que définis dans la

groupe OH ou bien que l'on hydrogénolyse par la suite pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle A est un revendication 1 et 2 est tel que défini dans la formule d'hydroxylamine en présence d'une base organique pour (II), que l'on fait réagir avec le chlorhydrate 20

obtenir un composé de formule (I) dans laquelle A est un laquelle A représente un groupe (C,-C,)alcoxycarbonyle. chloroformiate de (C₁-C₆)alkyle en présence d'une base organique pour obtenir un composé de formule (I) dans groupe H, que l'on fait éventuellement réagir avec un 25

4. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que 1'on fait réagir un composé de formule (XIV) 30

35

(XIV)

et Q représente un groupe $R_s - SO_2 -$

soit un atome d'hydrogène,

R, représente

10

soit un groupe méthyle,

soit un groupe (C_1-C_6) alcoxycarbonyle,

soit un groupe (C_1-C_4) alkyle,

soit un atome d'hydrogène

A représente où .

soit un groupe NH_{2} , soit un groupe OH, 15

soit un groupe (C1-C0)alkyle, où R, représente

soit un groupe cycloalkylalkyle,

soit un groupe benzyle, pouvant être substitué sur le groupe phényle par un groupe méthoxy

soit un groupe B-(CH,) $_{\rm p}$ -SO,-, où B peut être une groupe énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, ainsi -COOH ou -CF3 et p peut varier de 1 à 3, leurs que leurs sels. 20

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le carbone qui porte $R_{\rm l}$ est de configuration absolue (S), et le carbone qui porte R, est de configuration absolue 25

(R).

3. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que 1'on fait réagir un composé de formule (VIII) 30

35

dans laquelle $R_1,\ R_2,$ et Q sont tels que définis dans la revendication 1, avec un composé de formule (II)

49

dans laquelle R_1 et R_4 sont tels que définis dans la composé de formule (XV) revendication 1 et Z est un groupement protecteur avec un

5
$$GP_2N \longrightarrow OH$$
 (XV)

un composé de formule (XVI) et ${\sf GP_2}$ est un groupement protecteur orthogonal pour obtenir dans laquelle R_2 est tel que défini dans la revendication 1

15

- 25 20 défini dans la revendication 1, pour obtenir un composé de sulfonyle de formule Q-Cl, dans laquelle Q est tel que l'on déprotège enfin par hydrogénolyse. formule (IX) tel que défini dans la revendication 3, que déprotège puis sur lequel on fait réagir un chlorure de respectivement dans les formules (XIV) et (XV), que l'on revendication 1 et 2 et GP2 sont tels que définis dans laquelle R_1 , R_2 et R_4 sont tels que définis dans la
- selon la revendication 1 ou 2. 5. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé
- 35 acceptable. association avec tout excipient pharmaceutiquement contient un composé selon la revendication 1 ou 2 en 6. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle

INTERNA	
RNATIONAL	
IAL SEARCH	
RCH RE	
PORT	

PCT/FR 00/00696	Inti Jonal Application No

PCT/Season		Name and mail	5	Date of the act	Cration or of cration or of comment ref. other means "P" document publater than the	T' document	"A" document	* Special cate	Y Fundament	>	. >	>	×	Category *	C. DOCU	Electrone	Documen	IPC :	Accordir B. FIEL	34I
	European Peterd Dicc., P.B. 5818 Patenthan 2 Nt 2250 rV Figwijk. Tel. (-331-70) 340-340, Tr. 31 651 epo ni, Fax. (-31-70) 340-3016	and making address of the ISA	June 2000		To establish the publication data of anyly vision establish the apecial reason (as apecial) shother writing to an oral disclosure, use, exhibition or all shother to the firefrantional liting data but pioning data but a		of the art which is not	Special calegories of oxed documents:		EP 0 601 459 A (SQUIBB BRISTOL M 15 June 1994 (1994-06-15) claims	EP 0 669 317 A (MITSUBISHI CHEM CORP) 30 August 1995 (1995-08-30) page 15-20	US 5 561 146 A (KIM KYOUNG S E1 1 October 1996 (1996-10-01)	US 5 705 487 A (SCHACHT AARON L 6 January 198 (1998-01-06) column 2 -column 4 column 22; example 24 ciaims 1,4,5 column 12 -column 14	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where predicat, search terms used)	Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) $IPC\ 7\ C07K$	According to International Palant Classification (IPC) or to both national classification and IPC B. FIELDS SEARCHED	A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07K5/06
	Authorized officer Cervinni c	26/06/2000	Date of mailing of the international search report	"5" document member of the same patent family	motive an inventive step when the document is usen alone "Y document of purcular relevance; the claimed invention cannot be consequent to involve an invention at document is combined with one or more other such occur- ments, such combined with one or more other such occur- in the an.	"X" document of particular relevence; the claim cannot be consistent investor control to consistent investor cannot be consist	" later document published after the unternational filing date or priority date and not in conflict with the application but called to understand the principle or theory.	X Patent tamity members are listed in annex	-/	MYERS CO)	CORP)	ET AL)	ET AL)	relevent passages		A base and, where practical, search terms used	hat such documents are included in the fields s	rication symbols)	ssilication and IPC	PCT/FR 00/00696
			report	-	considered to considered laken alone ed invention live step when the ther such docu-	ed invention	tional filing date application but	илех.					1-6	Relevant to claim No.		9	9 arched			0/00696

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int Bonal Application No PCT/FR 00/00696

page 2 of 2

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

p)

-			
case de confedes électronique consultée au cours de la recherche miernationale (nom de la base de conness, el si réalisable, lermez de nocherche dissels)	Ocumentation consudée autre que la documentation mérimale clare la mesure où cea documents relevent des domaines sur lesquels a porté la recherche	Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la lois selon la classification nationale et la CIB. 8. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C.1B.7 C07X	A. CLASSEMENT DE L'OBHET DE LA DEMANDE C18 7 C07K5/06
si realisable, (ermes de recherche utileés)	iomaines sur losqueis a poris la recherche		PCT/FR 00/00696

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Casegorie ' Identification des documents casa avec, le cas échéent, l'indication des passages pertinents

no. des revendications visées

5

A Α US 5 705 487 A (SCHACHT AARON L ET AL)
6 janvier 1998 (1998-01-06)
colonne 2 -colonne 4
colonne 22: exemple 24
revendications 1,4,5
colonne 12 -colonne 14 EP 0 601 459 A (SOUIBB BRISTOL MYERS CO) 15 Juin 1994 (1994-06-15) revendications EP 0 669 317 A (MITSUBISHI CHEM CORP) 30 août 1995 (1995-08-30) page 15-20 US 5 561 146 A (KIM KYOUNG S ET AL) 1 octobre 1996 (1996-10-01) /-

Nom et adressa postale de l'administration chargée de la recheche internationate (michi Européem des Brevets, P. D. 5518 Pelentinan 2 N. – 2239 NY Rjavejis. 1 Tel. (331-75) (342-234), Ts. 21 651 épo nt. Fair. (743-75) (342-234), Ts. 21 651 épo nt. "X" document particulévement partinent; l'inven tion revendouse ne paud été considérée comme nouvelle ou comme moditum une activée meatine par l'apport au document considére solghant "document particulérement partinent; l'inven son revendouse me paud elle considérée comme respituate une activé à metive brocument de document est associé à un pulpitualeur autre autres documents de même nature, este combination sutre évidante pour une personne du métier. Date d'expedition du present rapport de recherche internationale document qui tait partie de la même famille de brevats 26/06/2000

Cocument pouvant jeur un doute aut une mendication de promité au cité pour déleminair la dat de positication de promité au cité pour déleminair la cité de positication d'une autre catifient à pure dévugation orale, à un usage, à une s'opodation ou lous autres moyens d'écoument publié avert a date de dook international, muis possérieusment à la cité de promité n'emmational, muis possérieusment à la cité de promité n'emmational, muis possérieusment à la cité de promité n'emmational, muis

A' document delimissant f'état général de la technique, non comme particulérement pertinent E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt internations ou après cette date

X Voir la suite du cadra C pour la fin de la liste des documents

X Les documents de lamilles de brevets sont indiques en annexe

document utérieur publié après la date de dépôi international ou le date de priorité et n'appartenant pas a l'état de la factionale production de la faction ou la théorie constituant la base de l'invention

Catégories apéciales de documents cités:

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevé

16 Juin 2000

page 1 de 2

Cervigni, S

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

. 5

De de Internationale No PCT/FR 00/00696

>	Catégore L
	8
	9 9
FR a	Identifica
FR 2 593 813 A (SANDFI SA) 7 août 1987 (1987-08-07)	Categore Identification des documents clés, avec le caracteristication des documents cles de la caracteristication des documents clés de la caracteristication des documents clés de la caracteristication des documents clés, avec le caracteristication des documents cles de la caracteristication des documents cles de la caracteristication de la caracteristicat
s pertinents	-
PO. Ges trivincications vises	1000
\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième reuille) (juillet i 1902)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Ranaignament statist at membres de tamilies de bruvets

PCT/F

ALE De de internationale No PCT/FR 00/00696

nseignements relatifs	war waw	Renseignements retatifs «ux membres de (amilles de brevets		PCT/FR	96900/00	
Document brevei cité au rapport de recherche		Date de publication	Memile	Membre(s) de la lamille de brevet(s)	Date de publication	
5705487	-	06-01-1998	AU SEP CON NO N	1118 B 1918 B 1979 A 1979 A 1970 A 1970 B 1970 B 19	01-1998 09-1995 08-1995 04-1997 04-1997 09-1995 09-1995 110-1995 110-1995 110-1995 110-1995 110-1995 110-1995 110-1995 110-1995 110-1995 110-1995 110-1995 110-1995	
5561146	⋖	01-10-1996	Seg &	2162095 A 2151412 A 0686642 A 8053492 A	21-12-1995 11-12-1995 13-12-1995 27-02-1996	
0669317	∢	30-08-1995	AU CA CN CN JP NO NZ US	1025795 A 2140598 A 2121058 A 950309 A 72062 A 7252217 A 950207 A 270395 A 5744487 A	03-08-1995 28-07-1995 28-07-1995 28-07-1995 03-10-1995 28-07-1995 24-06-1997 28-04-1998	
EP 0601459	«	15-06-1994	AU S CA US US	675981 B 5208193 A 2110464 A 6211894 A 5583146 A 5741792 A 5741799 A	27-02-1997 16-06-1994 03-06-1994 02-08-1994 10-12-1996 21-04-1998	
FR 2593813	<	07-08-1987	AT CA DE DE PT US	56429 T 1312703 A 3764828 D 0236164 A 62240657 A 84171 A,8	15-09-199 12-01-199 18-10-199 09-09-198 21-10-198 01-02-198	

7[SA/210 (annexe tameles de bravets) (judiel 1992)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

□ BLACK BORDERS
 □ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
 □ FADED TEXT OR DRAWING
 □ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
 □ SKEWED/SLANTED IMAGES
 □ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
 □ GRAY SCALE DOCUMENTS
 □ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
 □ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

☐ OTHER:

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)